

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2948818号

(45) 発行日 平成11年(1999) 9月13日

(24) 登録日 平成11年(1999) 7月2日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/685		A 6 1 K 31/685	
7/00		7/00	E
			D
7/48		7/48	
31/00	6 0 3	31/00	6 0 3
請求項の数13(全 5 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願昭63-170732	(73) 特許権者	999999999 インデナ エス. ピー. エイ. イタリア共和国, ミラノ, ヴィア リバ モンティ 99番地
(22) 出願日	昭和63年(1988) 7月8日	(72) 発明者	エジオ ボンバルデリ イタリア共和国, ミラノ, ヴィア リバ モンティ 99番地 インデナ エス. ピ ー. エイ. 内
(65) 公開番号	特開平1-100132	(74) 代理人	弁理士 佐田 守雄 (外1名)
(43) 公開日	平成1年(1989) 4月18日		
審査請求日	平成7年(1995) 6月23日	審査官	塚中 直子
(31) 優先権主張番号	2 1 2 5 3 A / 8 7		
(32) 優先日	1987年7月10日		
(33) 優先権主張国	イタリア (I T)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 フラバノリグナンとリン脂質との錯体を含有する薬用及び化粧用組成物

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 シリマリン、シリピン、シリジアニン及びシリクリスチンからなる群から選択されるフラバノリグナンと天然又は合成のリン脂質との錯体であるフラバノリグナン錯体を活性成分として含有し、賦形剤と混合させたローション、クリーム、ゲル又は軟膏のいずれかの形態であることを特徴とする局所用の薬用組成物。

【請求項2】 フラバノリグナンがシリマリンである請求項1記載の局所用の薬用組成物。

【請求項3】 フラバノリグナンがシリピンである請求項1記載の局所用の薬用組成物。

【請求項4】 リン脂質が大豆ホスファチジルコリンである請求項1～3のいずれかに記載の局所用の薬用組成物。

【請求項5】 活性成分が水中の微粒分散物で存在する請

2

求項1～4のいずれかに記載の局所用の薬用組成物。

【請求項6】 局所用の薬用組成物が皮膚用薬剤である請求項1～5のいずれかに記載の局所用の薬用組成物。

【請求項7】 活性成分が1～10重量%の濃度で存在する請求項1～6のいずれかに記載の局所用の薬用組成物。

【請求項8】 シリマリン、シリピン、シリジアニン及びシリクリスチンからなる群から選択されるフラバノリグナンと天然又は合成のリン脂質との錯体であるフラバノリグナン錯体を活性成分として含有し、賦形剤と混合させたローション、クリーム、ゲル又は軟膏のいずれかの形態であることを特徴とする化粧用組成物。

【請求項9】 フラバノリグナンがシリマリンである請求項8記載の化粧用組成物。

【請求項10】 フラバノリグナンがシリピンである請求項8記載の化粧用組成物。

【請求項 1 1】リン脂質が大豆ホスファチジルコリンである請求項 8～10のいずれかに記載の化粧用組成物。

【請求項 1 2】活性成分が水中の微粒分散物で存在する請求項 8～11のいずれかに記載の化粧用組成物。

【請求項 1 3】活性成分が 1～10重量%の濃度で存在する請求項 8～12のいずれかに記載の化粧用組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明はフラバノリグナン (flavanolignan) 類とリン脂質との錯体を含有する局所用の薬用または化粧用組成物に関するものである。

あざみ、シリバム・マリアナム (Silybum marianum) から抽出されるフラバノリグナン類、すなわち、シリビン (silybin)、シリジアニン (silydianin) 及びシリクリスチン (silychristin) 並びにそれらの混合物 (シリマリン (silymarin) として知られている)、及びある種の抽出物は、肝臓の保護及び解毒活性を有し、肝細胞膜の安定化及び保護作用に少なくとも部分的に関連しているので人体の治療に使用されている。

ヨーロッパ特許願第 0209038 号は、前記フラバノリグナンのリン脂質錯体が、遊離の錯化していない形態のも

のと比較して、経口投与した後の生体適性について有利であることを開示している。

しかしながら、驚くべきことに、前記錯体、すなわちシリバム・マリアナム抽出物から得られるものは局所用の薬用または化粧用組成物としても有用であることが本発明者によって発見された。本発明の組成物は皮膚の退化及び老化を防ぐのに有用であり、その活性 (肝臓学上

従来知られているものに関連付けることはできない) は、皮膚科の分野で応用するのに有用であり、たとえば、紅斑、火傷、皮膚又は粘膜のジストロフィー状態、皮膚炎等の治療における治癒を促進し、また化粧用の分野でも皮膚の老化を防ぎ、外部環境からの刺激 (放射線、風、太陽等) から皮膚を保護するのに有用である。

本発明の組成物の活性、特に傷の悪化を防ぐ活性は、遊離基の捕捉剤としての機能を有するフラバノリグナンのリン脂質錯体の能力と少なくとも部分的に関連があると思われる。

事実、遊離基によって演じられる役割はすでに知られており、遊離基はある種の細胞の新陳代謝によって誘導されたり、老化に関係する放射線などの刺激剤から誘導され、種々の組織の細胞構造を傷つける。

しかしながら、いずれにせよ、本発明の効果のメカニズムが立証されているわけではない。

本発明の組成物において、シリマリンの錯体、あるいはこれらの成分の一種またはそれ以上と天然大豆レシチンとの錯体が好ましくは使用され、リン脂質は、たとえば Lipoid S 30 または Epicuron 100 の商品名で市販されているもの、すなわちホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、及びホスファチジルエタノールアミンの混合物から成り、そのアシル残基が主としてパルミチン

酸、ステアリン酸、オレイン酸及びリノレン酸から誘導されるものが好ましい。

化粧用用途には天然リン脂質 (大豆または動物組織から誘導されるもの) を使用することが特に好ましいが、薬学的用途には化学的に均質なリン脂質、たとえばジステアロイルホスファチジルコリンなどが適当である。

ヨーロッパ特許第 0209038 号に記載されている錯体の製造は 0.3～2 モル、好ましくは約 1 モルのリン脂質と 1 モルのシリビン、シリジアニンまたはシリクリスチンのそれぞれ単独または天然混合物 (シリマリン) とを、ジオキサン、アセトン等の非プロトン性有機溶媒中で反応させることによって行われ、得られた錯体は脂肪族炭化水素などの非溶媒で沈殿させることによって、あるいは凍結乾燥させることによって、あるいは噴霧化することによって溶媒から回収される。

本発明の組成物の製造は、アメリカ合衆国、ニューヨークの Hack Pub. Co. の "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" に記載されているような従来の方法で、賦形剤を使用して行われる。

フラバノリグナンのリン脂質錯体は、高速または超音速の攪拌機を使用して均質化することによって得られる水中の微粒分散物の形態でも使用でき、分散物には必要に応じて増粘剤または懸濁剤を添加しても良い。

本発明の組成物の適当な使用形態の例としては、クリーム、ゲル、軟膏、ローションまたは他の局所用治療薬として従来使用されている形態でも良い。また、前記活性成分をしみ込ませた膏薬、ガーゼ、パッド (当て物) あるいは衣類の形態で使用しても良い。

フラバノリグナンのリン脂質錯体の他に、目的とする治療用及び/又は化粧用としての補助剤または何らかの有用な活性を有する他の公知の活性成分を加えても良い。

たとえば、本発明の組成物は必要に応じて、ビタミン、アミノ酸、植物抽出物、軟膏薬、抗菌剤、局所用炎症抑制剤等を含有させても良い。

シリマリンまたはその個々の成分のリン脂質錯体は通常 1～10 重量%の量で本発明の組成物中に存在する。その投与方法は選択した組成物の形態及び目的とする治療の種類に応じて決められるが、一般に患部 (治療する皮膚の部分) をクリーム、ゲルまたはローションの薄層で被覆すれば充分であり、日に 1～3 回、場合によっては数か月以上施される。

以下、本発明を下記の実施例によってさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

製造例 1

シリマリンー大豆ホスファチジルコリン 1:1 錯体

シリマリン 5g をアセトン 100ml に入れた溶液を室温で攪拌しながら、"Lipoid S 100" 8g で処理した。完全に溶解した後、その反応混合物を減圧下で 30ml まで濃縮し、攪拌しながらリグロイン 300ml に注入した。一晩沈

殿物を沈降させ、しかる後、それを濾過によって回収し、リグロインで洗浄し、40℃で減圧下で乾燥した。この結果、11.2gの錯体を得られた。

$E_{1\%} = 170.2$ (288nm, CH₃OH)

製造例 2

シリピン-大豆ホスファチジルコリン1:2錯体

シリピン4.82g (0.010モル) をジオキサン75mlに入れた懸濁液を攪拌しながら、“Lipoid S 100®”15.4g (0.020モル) を含有する懸濁液で処理した。4時間後、反応混合物は澄明になり、凍結乾燥させた。この結果、淡黄色の錯体20gが得られた。

$E_{1\%} = 106$ (288nm, CH₃OH)

元素分析 (分子量=2022)

計算値 (%) N=1.38 P=3.07

実験値 (%) N=1.35 P=3.11

製造例 3

シリピン-大豆ホスファチジルコリン1:0.3錯体

シリピン2.41g (0.005モル) をジオキサン100mlに入れた溶液を“Lipoid S 100®”0.770g (0.001モル) で60℃で1時間処理した。その反応混合物を減圧下で蒸発乾燥させ、その残渣をクロロホルム100mlに取入れた。

沈殿物として存在する未錯化シリピンを濾過によって除去し、錯体を含有する母液を減圧下で蒸発乾燥させた。

その結果得られた残渣を減圧下で30℃で乾燥させたものは、錯体2.3gからなり、白く黄色っぽい粉末であった。

$E_{1\%} = 300$ (288nm, CH₃OH)

製造例 4

シリマリン10gをアセトン150mlに入れた溶液を室温で攪拌しながら、“Lipoid S 100®”20gで処理した。

完全に溶解した後、その反応混合物を減圧下で少量になるまで濃縮した。

その粘稠性残渣を45℃で減圧下で一晩乾燥した。この結果、黄色っぽいベージュ色の生成物29gが得られ、分光分析したところ、ヨーロッパ特許第0209038号の錯体

と一致した。

製造例 5

シリマリン-ジステアロイルホスファチジルコリン1:1錯体

シリマリン10gをアセトン150mlに入れた溶液を室温で攪拌しながら、ジステアロイルホスファチジルコリン10gで処理した。その反応混合物を減圧下で少量になるまで蒸発させた。得られた粘稠性残留物をリグロインで洗浄し、40℃で減圧下で乾燥した。この結果、18.8gの生成物が得られ、分光分析によってその生成物は錯体構造を有することが認められた。

実施例として、シリマリン、シリマリン-ジステアロイルホスファチジルコリン錯体 (本発明の製造例5の錯体)、ジステアロイルホスファチジルコリン及びインドメタシンのそれぞれが、はず油による浮腫を抑制する効果を比較検討した。

下記の表に示したデータは、シリマリンを局部的に投与した場合も、またシリマリン-ジステアロイルホスファチジルコリン錯体を投与した場合も、インドメタシンを投与した場合に十分に匹敵するほど浮腫を抑制する作用があることを示しており、特にシリマリン-ジステアロイルホスファチジルコリン錯体を投与した場合により著しい効果があることを示している。

一方、ジステアロイルホスファチジルコリン単独使用でもほどの活性を示すが、シリマリン-ジステアロイルホスファチジルコリン錯体よりもはるかに劣る。

はず油を使用したテスト (Tubaro et al., *Agents Actions* 17, 347, 1985)

動物検体: アルビノ (albino) 種の雄のねずみ (Swiss stock CD 1 Charles River)

試験方法: ねずみの右耳の内側表面上にはず油及び活性物質含有酢酸エチル溶液を施す。はず油及び活性物質含有酢酸エチル溶液を施してから6時間後に検体を検査した。浮腫の抑制効果は処理した耳の所定部分の重量と処理しない未処理の耳の同じ所定部分の重量との重量差を測定することによって評価した。

7 活性物質	動物の 数	投与量/耳 (μg)	浮腫量 ($\pm \text{mg}$)	浮腫の縮小率 (%)	8 * P< (ANOVA)
比較例 (活性物質無し)	27	67.5	7.1 \pm 0.2	—	—
シリマリン	14	480	2.2 \pm 0.4	69.0	0.001
	13	240	3.0 \pm 0.4	59.5	0.001
	13	120	4.5 \pm 0.5	39.2	0.001
	14	48	6.2 \pm 0.3	12.7	0.005
シリマリン/ジス	14	1270	0.5 \pm 0.2	93.0	0.001
テアロイルホス	14	635	0.8 \pm 0.2	89.2	0.001
ファチジルコリ	14	317	3.9 \pm 0.5	47.3	0.001
ン	14	127	3.7 \pm 0.6	47.9	0.001
ジステアロイル	14	790	5.2 \pm 0.5	26.8	0.001
ホスファチジル	14	395	6.5 \pm 0.3	8.5	0.05
コリン	13	197	5.9 \pm 0.3	16.9	0.001
	14	79	6.3 \pm 0.3	11.3	0.01
インドメタシン	13	142	4.7 \pm 0.6	33.8	0.001

* アノバ(Anova)総計テスト P=確率

本発明の組成物のいくつかの組成例を下記に示す。

組成例 1

活性成分としてシリマリン-大豆ホスファチジルコリン
錯体を含有するクリーム

クリーム100gの組成

製造例1の錯体

ポリエチレングリコール

ポリソルベート80

(ポリオキシエチレン脂肪酸エステル)

セチルアルコール

小麦胚芽油

(ホイート・ジャーム・オイル)

シリコーン・オイル 350cps

酸化防止剤 (Oxine2004®)

カルボキシビニルポリマー

(Carbomer934®)

トリエタノールアミン

2.0g

2 g

3 g

10 g

2 g

0.5g

0.1g

0.8g

1.2g 50

保存剤

(メチルー及びプロピル-p-ヒドロキシベンゾエート
の混合物)

香料組成物

前記成分に浄化水を加えて全体を100gとする。

組成例 2

活性成分としてシリマリン-大豆ホスファチジルコリン錯
体を含有するゲル

ゲル100gの組成

製造例2の錯体

イミダゾリジニル尿素

オクチリノン

C₈-C₁₂ エトキシ化トリグリセリド

(Softigen767®)

ポリオキシエチレン20オレイルエーテル

カルボキシビニルポリマー

(Carbomer934®)

0.2g

0.1g

1 g

0.3g

0.1g

25 g

5 g

1.5g

(5)

特許 2 9 4 8 8 1 8

	9		10
トリエタノールアミン	2 g	* 製造例 4 の錯体	1 g
香料組成物	0.1g	イミダゾリジニル尿素	0.3g
浄化水	65 g	オクチリノン	0.1g
組成例 3		PEG-6-カプリル酸/カプリン酸グリセリド	25 g
活性成分としてシリマリン-大豆ホスファチジルコリン		ポリオキシエチレン20オレイルエーテル	5 g
錯体を含有するローション		香料組成物	0.1g
<u>ローション100gの組成</u>	*	前記成分に浄化水を加えて全体を100gとする。	

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 K 31/00	6 1 7	A 6 1 K 31/00 6 1 7
31/34		31/34
31/35		31/35
38/00		47/24 N
47/24		37/22

(56) 参考文献 特開 昭62-22781 (J P, A)
 欧州公開180505 (E P, A 1)
 欧州公開108505 (E P, A 2)
 仲井由宣ら編「新製剤学」1987年4月
 1日発行, 南山堂 第247頁
 M. Windholz編「Merck
 Index Teneh Editi
 cn」1983年発行, Merok & C
 o., Inc., 第1225頁

(58) 調査した分野(Int. Cl.⁶, D B名)
 A61K 37/22
 A61K 7/00
 A61K 31/685
 A61K 31/35
 A61K 31/335
 C A
 O N L I N E
 W P I L (DERWENT)